



Episode 23

KIT 受容体チロシンキナーゼ：機能喪失性ミュータントマウスから機能獲得性腫瘍まで

本コーナーのタイトル「Be Ambitious！」はウイリアム・エス・クラーク博士の名言“Boys, be ambitious like this old man”から拝借しました。「未来を自ら切り拓くべし」という後進への強い期待の意も込めて、長年に渡り、血液学の世界で活躍して来られた名誉会員の先生方から現役の先生方に向けた熱く且つ含蓄豊かなメッセージをお届けいたします。



大阪大学 名誉教授
北村 幸彦

私が血液学会に入会したのは1966年ですから、もう60年も昔のことです。学術集会に初めて参加したのは66年の福岡（橋本美智雄会長）か67年の名古屋（赤崎兼義会長）です。橋本先生と赤崎先生は病理学の教授でした。さらに、71年の会長が千葉大学病理の岡林篤先生であったことを考えると、当時は病理学者が日本血液学会の重要な構成員であったことが分かります。私は病理学教室に入って血液学を専攻したのですが、研究に携わった全期間を通じ、日本血液学会で病理学者が占める割合は減り続けました。また、残った病理学者の大部分がリンパ腫の組織診断に興味を集中させるようになりました。

私は動物実験を主にした血液病理学を専攻したこと、リンパ腫診断に関心を持たなかったことで、二重の意味での少数派として研究生活を送ったわけですが、日本血液学会にはそのような少数派を受け入れる多様性がありました。特にAmbitiousでもありませんでしたし、目立った才能や実績もない私の職業人生を取って述べるのは、医学の基礎的研究が、他の職業では不可能な自由度を私の人生に与えてくれたためです。それならやってみようと思って頂く人がおられれば幸いです。

大学院入学まで



私は1940年生まれです。大阪の近郊池田市で育ち、高校から神戸の灘高に入りました。当時は現在ほど難しくなかったのですが、入学して1年間は灘中から進学してきた生徒に追いつくのと、通学に時間がかかるのには弱りました。高2の進学面談で医学部志望と話す時、兵庫県立医大（現神戸大学医学部）なら確実と言われ困りました。当時の兵庫県立医大の教養課程が篠山と姫路にあり、どちらも実家から通えず、下宿する魅力も感じられなかったからです。

高3になり成績も少々上向いたので、実家から近い大阪大学医学部に入学しました。医学・医療と無関係な家庭に育ったにも拘わらず、医学部を志望した動機は、取り立て得意な科目がなく、性格が会社員や役人に向かないというありきたりのものです。その頃の医学部が、現在のように難しくなかったことが幸いでした。

同級生の中に、当時すでに結婚して子供もあり、奥様が営む美容室チェーンの経営で手腕を發揮していた徳田虎雄先生（徳洲会グループ創業者）がおられました。徳田先生を除く他の同級生はごく普通の学生とっていました。しかし結果的には、多くの方々が医療・医学の各方面で活躍されました。例として、解剖実習や口頭試験で私が属していた<力行>のグループを挙げますと、ホスピス運動の柏木哲夫先生（淀川キリスト教病院理事長）、

メディカルエレクトロニクスの権威梶谷文彦先生（川崎医大医工学教授、岡山大生理学教授）、心臓外科の北村惣一郎先生（国立循環器センター総長）などがおられました。こうした経験から、現在のように医学部入学が難しすぎるのは、社会的に見て人材の浪費になっていると思います。

医学部卒業の年になって、インターン闘争に遭遇しました。それまで漠然と内科の大学院に進もうと考えていたのですが、臨床系の大学院をボイコットすることになり、阪大微研の大学院への進学を決めていた西宗義武先生（阪大微研教授）に勧められて、基礎医学の大学院に進学することにしました。研究がどういうものか分かっていなかったこともあり、臨床医学に近いという理由で病理学を選びました。

西宗先生と公衆衛生の多田羅浩三先生と私の3人が、阪大の基礎医学の教授として残りましたが、大学院ボイコットに続いた博士号ボイコットのため、3人とも学位は医学士のままです。医学博士でもない我々を40代で教授に選んで頂いた教授会には感謝しています。

大学院生・助手の頃



第1病理は宮地徹教授、第2病理は岡野錦弥教授でしたが、生理学を専攻していた先輩に相談すると、我が儘な私の性格を考慮して第2病理の方が良いと言われ、岡野教授の大学院生にして頂きました。第2病理には、内分泌グループと血液グループがあったのですが、岡野教授の言われるまま血液グループに入りました。その後の私は恩師岡野教授の研究方針からまったくはずれてしまいましたが、全研究期間を通じて血液学に従事したのは岡野教授の最初の命令に従ったものです。

岡野教授から頂いた研究テーマは、当時流行していた蛍光抗体法を用いて人体病理の研究を行うという漠然としたものでした。ウサギで抗体を作って蛍光色素でラベルする段階で、夏の低温室での作業が生理的に耐えられず勝手に中止して、岡野教授にはマウスを使った実験をやりたいと申し出ました。大学院生の勝手な申し出にも拘わらず、岡野教授はそれならシオノギ製薬の研究所を紹介しようと言って、当時の大塚所長がご親戚であったこともあり、自ら連れて行って下さいました。シオノギ研究所では、マウスの持ち方から始めて、一通りの手技を教わりました。中でも2匹のマウスの側腹部の皮膚を切開して外科用ホッチキスで連結するパラピオーゼに興味を持ちました。

教室に帰って移植学の雑誌 Transplantation を見ていると、パラピオーゼ中毒の論文が出ていました。2種の近交系マウスをAAとBBで表すと、1代雑種はABF1です。AAとABF1のバ

ラピオーゼを作ると、2日後には血管の吻合が生じ、ABF1はAAのリンパ球を排除できないため、GVH反応が起こります。AAとBBの組織適合型を適当に選べば、2~3週後に全例が死亡するABF1の骨髄の組織像は、ヒトの再生不良貧血の末期の組織像にそっくりです。最初の研究として、パラピオーゼ中毒時の組織所見と血液所見を比較しました。いささか独創性には欠けませんが、練習として書いた論文を日本血液学会の英文誌に掲載することができました。

パラピオーゼの実験からGVH反応に興味を持ったのですが、造血幹細胞がX線照射したマウスの脾臓に形成する、Till and McCullochの脾コロニーの写真を見たことから、GVH反応が造血幹細胞の分化に与える影響についてしらべることにしました。この頃から小林忠男先生（済生会滋賀県病院臨床検査部長、天理大学理事）、次いで金丸昭久先生（近畿大血液内科教授）の協力が得られるようになりました。小林先生は私がアルバイトで教えていた衛生検査技師養成校の学生として知り合ったのですが、私の最初の本格的な共同研究者です。小林先生はその後我が国における細胞病理診断学の権威になり、現在も各方面で活躍しておられます。金丸先生は当時血液内科で研究が始まりつつあった造血幹細胞に興味を持たれ、共同研究を始めることになったと記憶しています。研究費も目立った研究設備もない3人のチームでしたが、Transplantationと創刊されたばかりのExperimental Hematologyに10編ほどの論文を出版しました。Bloodにも投稿したのですが、残念ながらAcceptには至りませんでした。

Bloodに最初にAcceptされた論文は、第2病理の大学院に私以来8年ぶりに入ってこられた玉井正光先生（西宮市立中央病院臨床病理科長）との共同研究です。普通、脾臓の造血細胞コロニーは、放射線照射や細胞障害性薬剤によって、ホストの造血幹細胞をなくした後、ドナーから造血幹細胞を移植して形成されます（図1）。しかし、放射線照射などの前処置がなくとも、ホストであるABF1マウスの造血幹細胞を、ドナーAAマウスから採取した大量のリンパ節細胞の移植によるGVH反応で駆逐すると、同時に移植したAAマウス骨髄細胞中の造血幹細胞によって、脾コロニーが形成されることを示しました。

放射線医学総合研究所（放医研）とイギリス留学



大学院を終わる頃か、助手になった頃、日本病理学会で発表すると、放医研の関正利先生（放医研生理病理部長）が声を掛けて下さり、外来研究員にして頂きました。研究費と旅費を頂き助かりました。関先生には平島邦猛先生（放医研障害臨床部長、埼玉



図1. マウスの脾コロニー

致死量のX線照射後、骨髄細胞を移植すると、用量依存的に脾臓に結節を生じます。この結果を記載したTill JE and McCulloch EAの論文(Radiat Res 1961, 14: 213)から造血幹細胞の研究が始まりました。なお、この2人はラスカー賞を受賞しています。

医大血液内科教授)、さらにはビキニ環礁で被爆した第5福竜丸の乗組員の主治医を務められたことから、我が国の放射線障害の権威だった熊取敏之先生(放医研所長、原子力委員会専門委員)を紹介して頂き、平島先生が留学しておられたマンチェスターのバターソン研究所に留学しました。バターソン研究所長のLaszlo Lajtha先生はハンガリー人ですが、祖国の動乱を避けてイギリスにいられていた方で、熊取先生とはオックスフォードで、お知り合いになられたと伺っています。

Lajtha先生は同名で有名な作曲家Laszlo Lajthaのご子息ですが、42歳でバターソン研究所長に抜擢されたことから窺えるように、非常に優秀な方で、ヨーロッパの知識人とは、こういう人を指すのかと思いました。バターソン研究所は、もともと放射線治療の研究所だったのですが、Lajtha先生が所長になられたからは、国際的な実験血液学の研究機関になっていました。

実際に留学してみると、1年のバターソン研究所での生活は実にのんびりとしたものでしたが、得たことと言えば、9時に来て5時には帰り、能力的にも普通に見える研究員の多くがNatureに数編の論文を出版しているのを知ったことです。帰国後、Natureに投稿してみようと思うきっかけになりました。

放医研でのもう一つの思い出は、私の後で外来研究員になられた井上達先生(国立医薬品食品研究所安全生物試験センター長)と知り合ったことです。井上先生と私は、研究生生活の全期間を通して、日本病理学会と日本血液学会の両方で少数派として過ごしました。井上先生は博学で色々新しいことを教えてもらいました。

肥満細胞の起源と 肥満細胞欠損マウス



マンチェスターから帰国してすぐ、第2病理の内分泌グループを指導しておられた松本圭史助教授が、医学部附属癌研究施設に新設された腫瘍代謝部門の教授に昇任されました。第2病理では、松本先生と私だけが、実験を主にした研究を行っていたこともあり、助教授にして頂きました。教授と助教授、定員2名の新部門でした。

その頃、民間病院に勤務しておられた島田政則先生(福井県織田町立病院院長)が、医学博士号の取得を希望して研究生になられたのですが、大学には週1回来て、残りの仕事は病院でしたいと言うのです。このスケジュールに合わせるため、肥満細胞の起源をしらべることにしました。顆粒を染色しないと肥満細胞はマクロファージとよく似た細胞です。パウル・エールリッヒの発見以来、肥満細胞は結合組織由来の細胞とされてきましたが、マクロファージの方は骨髄由来であることが分かっていたので、肥満細胞も骨髄由来でないか試してみたのです。

Chediak-Higashi病マウスの肥満細胞は正常マウスの肥満細胞と形態で区別できます(図2)。X線照射した正常マウスにChediak-Higashi病マウスの骨髄細胞を移植してキメラを作成し、1週に1回皮膚のバイオプシーを行って、Chediak-Higashi病型の肥満細胞の出現をしらべました。皮膚ではChediak-Higashi病型肥満細胞がなかなか出現せず、ダメかと思いついた時、事故死したキメラの組織をしらべてみると、消化管の肥満細胞はChediak-Higashi病型に変わっていました。8匹のマウスのいくつかの組織をしらべて一つの表を作り、Natureに投稿すると、ReviseなしにAcceptされました。

ちょうど同じ頃、肥満細胞を欠損する変異マウスを発見しました。W/W^vマウスとSl/Sl^dマウスは遺伝的に低形成性貧血を示すマウスとして知られていました。放医研の関先生と平嶋先生が、アメリカから特殊な実験用マウスを輸入するための研究費を科学技術庁から得られたので、W/W^vマウスとSl/Sl^dマウスも輸入して頂きました。他の目的で実験に用いたW/W^vマウスの皮膚を畑中薫先生(国立循環器センター室長)に染色して頂くと、肥満細胞が欠損していたのです(図3)。

W/W^vマウスの肥満細胞欠損は、正常マウスあるいはSl/Sl^dマウスから骨髄細胞を移植すると治癒しますが、Sl/Sl^dマウスの肥満細胞欠損は正常マウスの骨髄細胞を移植しても治癒しません。W/W^vマウスの肥満細胞欠損の原因は、骨髄中の肥満細胞前駆細胞の欠陥に、Sl/Sl^dマウスの肥満細胞欠損の原因は、その前駆細胞の分化を支持する細胞の欠陥にあることが明らかにな

肥満細胞の骨髄起源

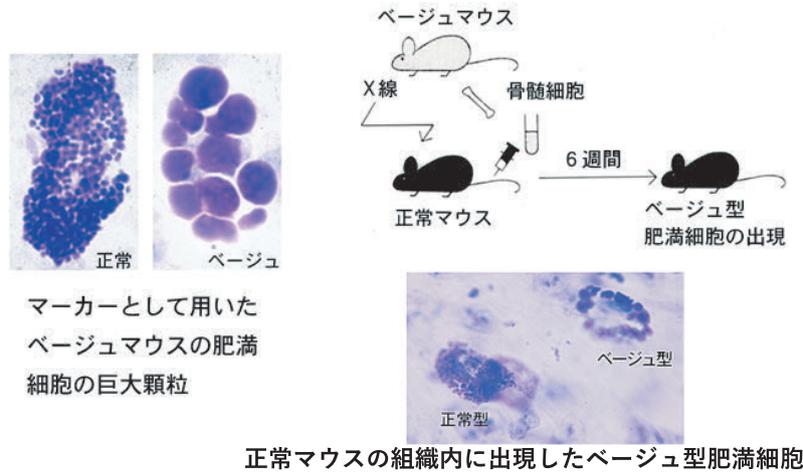


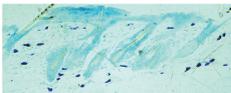
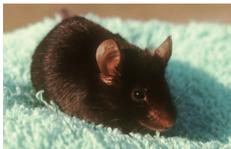
図2. 肥満細胞の骨髄起源

ベージュの毛色を持つ Chediak-Higashi 病マウスの肥満細胞は、その巨大顆粒により区別できます。

肥満細胞欠損マウス (W/W^v , SI/SI^d)

(W/W^v と SI/SI^d の外見は同じ)

正常 (+/+) マウス



+/+ の皮膚

W/W^v マウス



W/W^v の皮膚

図3. 肥満細胞を欠損する W/W^v マウス

白色黒眼の特徴を持ちます。皮膚組織の肥満細胞の顆粒をトルイジンブルーで染色していますが、 W/W^v マウスの皮膚には見当たりません。

りました。その後 10 年ほどして、 W 遺伝子座は Kit 受容体チロシンキナーゼを、 SI 遺伝子座はそのリガンドをコードしていることが示されました。

私は W/W^v マウスを肥満細胞の生体内における分化過程をしらべるために使いましたが、 W/W^v マウスは肥満細胞の機能をしらべるためにも用いられました。松田浩珍先生（東京農工大獣医分子病態治療学教授）は、マウスの皮膚に感染したマダニの排

除に、肥満細胞が決定的な役割を果たすことを示されました。松田先生は大阪府立大学大学院在学中に、我々の研究チームに参加された後、東京農工大の定年まで肥満細胞の研究を続けられたので、結局私より長く肥満細胞と付き合われることになりました。

5 年間の助教授時代は、私が最も熱心に研究した時期です。共同研究者が同時に 5 人を越えることはなかったと思いますが、Nature 3 編、J Exp Med 1 編、Blood 6 編、Cancer Res 4 編を出版できました。

研究部門の教授



腫瘍代謝部門の助教授になって 4 年経った頃、第 2 病理の岡野教授が定年退官され、その後任に松本先生が着かれました。松本先生が教授会メンバーに強く働き掛けて下さったお陰で、1980 年になんとか腫瘍代謝部門の教授に頂きました。

しばらくして助手 2 名の定員を付けて頂いたので、知り合いの内科の先生方に血液に興味を持つ若い医師を推薦して頂きました。この時、助手になって頂いたのが、金倉讓先生（阪大血液内科教授、日本血液学会理事、住友病院長）と、ベストセラーとなった病理学の解説書など、多くの一般向け書籍を出版されている仲野徹先生（阪大病理学教授）です。また、分子生物学的研究手法を取り入れるため、NIH から帰国されたばかりの藤田潤先生（京大分子診断学教授）には助教授になって頂きました。私の

リーダーシップの欠如により、和氣藹々とはなりませんでしたが、それなりに活気があり生産的な研究部門でした。

その後、金倉先生と仲野先生が留学された頃から、私の能力では、研究施設の部門を長く運営するのは難しいと感じるようになりました。私自身は幸運に恵まれたものの、研究だけ行っていると、教室に入ってくる若い人々に、適当な職を見つけるのが難しいことに気付いたのです。ちょうど第1病理の教授が定年退官されたので、病理講座に移ることを試みました。そちらの方が、教室員の就職口が多いと考えたためです。私は23年間医学研究科の教授をしていましたが、始めの9年は研究部門、後の14年は病理学講座の教授でした。

消化管間質細胞腫 (GIST) と イマチニブ



ボストンから帰国された金倉先生と共同で、ヒトの肥満細胞性白血病細胞の増殖機構をしらべると、この細胞のKit受容体チロシンキナーゼはリガンドがなくても活性化していました。辻村亨先生（兵庫医大病理学教授）がそのcDNAをシーケンスして、Kitの機能獲得性変異を見つけました。ちょうどその頃、造血幹細胞についての研究班の会議で、西川伸一先生（京大分子遺伝学教授）がW/Wvマウスの新しい異常について発表されました。消化管蠕動運動のペースメーカーであるCajal介在細胞も欠損していたのです。

Kitの機能喪失性変異で肥満細胞が欠損し、機能獲得性変異で腫瘍化するのなら、Kitの機能獲得性変異は、Cajal介在細胞の腫瘍も引き起こす可能性があります。広田誠一先生（兵庫医大病理学教授）、磯崎耕次先生（内科医院長）、外科の西田俊朗先生（国立がんセンター中央病院長）らは協力して、当時存在の知られていなかったCajal介在細胞から由来する腫瘍の研究を始めました。

消化管の悪性腫瘍で圧倒的に多いのは上皮細胞から由来するがんです。私は消化管の肉腫の大部分は平滑筋由来と思っていたのですが、広田先生らの研究により、消化管で最も頻度の高い肉腫である消化管間質細胞腫（gastrointestinal stromal tumor, GIST）が、実はCajal介在細胞由来だと分かりました。

GISTの由来と、その原因となるKitの機能獲得性変異について記載した論文をScienceに出版すると、フィンランドの聞いたことのない財団から、GISTの国際シンポジウムを開くので参加してほしいという招待状が届きました。ヘルシンキへ行ってみると、小さいホテルの1室が会場で参加者も30人ほどだけです。しかも参加者の多くが、1人のGISTの患者さんを担当する

医師で、この患者さんに種々の治療を試みたが、その時点ではもはや有効と思われる治療法がなく、余命は半年に満たないとのことでした。この国際シンポジウムは余命半年の妻の治療法を求めて、その夫が個人的に開いたものでした。

3年ほどしてN Engl J Medに出版された1篇の論文を見て驚きました。余命半年と言われていたヘルシンキの患者さんが、イマチニブの投与の結果生存中であることを述べていたのです。ご存知のようにイマチニブはBCR-ABLチロシンキナーゼを阻害する慢性骨髄性白血病の分子標的薬ですが、開発したNovartis社はイマチニブがKit受容体チロシンキナーゼも阻害することを知っていたのです。そこで、ヘルシンキのシンポジウムの直後からイマチニブが投与され、余命半年と言われていた患者さんは結局4年以上生存されたそうです。イマチニブはその後速やかにGISTの治療薬として承認されました。私は肥満細胞の分化機構の研究に、ほとんどの研究期間を使いましたが、臨床医学に細やかながら役立ったのはGISTの研究です。

私が研究に用いて来たChediak-Higashi病マウス、W/Wvマウス、Sl/Sl_dマウスはメラノサイトにも異常があるため、皮膚の色調で遺伝子型を区別できます。もう1種毛色で区別できる変異マウスの肥満細胞についてもしらべました。MITF転写因子の変異マウスです。メラノサイトの分化に必須のMITFは肥満細胞の分化にも幅広く影響を与えることを示しました。森井英一先生（阪大病理学教授）、伊藤彰彦先生（近畿大病理学教授）、実宝智子先生（千里金襴大教授）らの協力と、定年4年前から頂いた特別推進研究などの研究助成を得て、MITF変異マウスの肥満細胞について研究を進めることができました。

学会, Publication, 受賞



60歳を越えて、長年お世話になった日本病理学会と日本血液学会の学術集会の会長をやらせて頂きました。両方の会とも多くの会員のご参加を頂き無事終えることができましたが、私の専攻分野が偏っていたことを反映して、個人的に存じ上げている参加者の割合が、歴代会長に比べて少なかったと反省しています。

私は大阪大学を63歳で定年退職すると同時に研究を止めました。続行する意欲も能力も欠いていると考えたためです。その後、シオノギ製薬の顧問にして頂き13年勤務しました。現在は医療系専門学校の校長をしています。

最近、我が国の研究者が主要な科学雑誌に出版する論文が減っていると報道されています。実情はよく分かりませんが、比較のため私のような普通の医学研究者が、在職中にどれぐらいの論文を出版していたのかお示しします。医学の各分野にはそれぞれ

中心になる雑誌があります。私が関係した血液学では Blood, 消化管学では Gastroenterology です。Blood 61 編, Gastroenterology 6 編の論文の多くは、我々の研究室が中心になって書いたものです。Blood に臨床症例にもとづいた論文を書くことができませんでしたが、Gastroenterology には遺伝性 GIST の症例報告を出版しています。より一般的な雑誌の論文には、病理組織のお手伝いしただけの論文もかなり含まれていますが、Nature 8 編, Science 1 編, Cell 1 編, Nature Genet 1 編, J Exp Med 9 編, J Clin Invest 4 編, Proc Natl Acad Sci USA 4 編などが出版されています。

研究者の少ない領域の研究を長年続けたことに対し、紫綬褒章

と日本学士院賞を頂きました。また、International Society for Experimental Hematology から第 1 回の McCulloch and Till Award をもらいました。この Award は第 2 回から若手研究者を対象とするものになったので、ちょっとと変な気もしますが、研究を始めた頃脾コロニー (図 1) の仕事をしていたことを懐かしく思いました。

*人名の後に記した () 内の職名は、私がおの方を思い浮かべる際に適したもので、その方がその職へ就任された時期と本文中の内容に、時間的關係はありません。